

УДК 612.5

ФИЗИОЛОГИЯ

Ю. С. АЛЮХИН, К. П. ИВАНОВ

О СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ ЭНЕРГЕТИКИ СОКРАЩЕНИЙ МИОКАРДА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТИРОКСИНА

(Представлено академиком В. Н. Черниговским 18 VII 1975)

Ранее мы сообщали о понижении коэффициента полезного действия (к.п.д.) механической работы изолированного сердца крысы после длительной адаптации к холоду (¹, ²). Понижение к.п.д. миокарда усиливает рассеяние энергии и повышает теплопродукцию работающего сердца, что может рассматриваться как специфическое изменение энергетики, направленное на защиту организма от холода. Аналогичные факты для скелетных мышц были опубликованы ранее (³⁻⁶).

В настоящей работе сделана попытка анализа указанных изменений энергетики миокарда с помощью введения в организм животных тироксина. Как известно, этот гормон регулирует обмен веществ. Он усиленно выделяется в кровь при адаптации к холоду (⁷). Представляет большой теоретический и практический интерес выяснение его роли в регуляции к.п.д. сердечной мышцы.

Опыты ставились на изолированных сердцах белых крыс линии Вистар (самцах весом 270—330 г, возраст — около 6 мес.). К.п.д. изолированного сердца животных определяли как отношение внешней механической работы мышцы левого желудочка в кал/г·мин к общему расходу энергии сердцем. Последний вычислялся по потреблению сердцем кислорода.

Работа сердца в кгм/г·мин рассчитывалась по формуле

$$A = 13,6 \cdot 10^{-6} \cdot V_m (\bar{P} - P_d),$$

где 13,6 г/см³ — удельный вес ртути, V_m — минутный объем сердца (в мл/г·мин), $\bar{P}$ — среднее давление в левом желудочке в период изгнания (в мм рт. ст.), P_d — конечное диастолическое давление в левом желудочке (в мм рт. ст.), соответствующее началу систолического подъема кривой внутрижелудочкового давления.

Методика изготовления препарата и перфузии, а также методика измерения минутного объема, давления и потребления кислорода сердцем подробно описаны в нашем предыдущем сообщении (¹).

Остановку сердечных сокращений для измерения потребления кислорода в покое проводили путем ретроградной перфузии перфузатом, содержащим 0,5% новокаина. Потребление кислорода определяли через 1—5 мин. после остановки сердца. Перфузионное давление при этом регулировали так, чтобы установить величину коронарного протока не менее 11 мл/г·мин. По нашим данным, перфузия с меньшей скоростью недостаточно обеспечивает сердечную мышцу кислородом.

Тироксин вводили подкожно дважды в дозе по 20 мг/кг на каждую инъекцию. Вторую инъекцию производили через сутки после первой. Применяли щелочной изотонический раствор *l*-тироксина (препарат венгерской фирмы «Реанал»). Степень воздействия тироксина оценивали по частоте сердцебиений, определяемой с помощью электрокардиографа. Электрокардиограмму снимали у животного, спокойно сидящего в специальной тесной клетке. Для опытов использовали крыс, частота сердцебиения которых через 2—6 суток после начала инъекций повышалась не ме-

нее чем до 9 ударов в секунду. Эта частота соответствует верхней границе 95 %-ного доверительного интервала для индивидуальных значений частоты сердцебиений в контрольных измерениях до инъекций тироксина.

Статистически значимое снижение веса тела отмечалось впервые через 2 суток после начала инъекций и продолжалось до истечения 4 суток, составляя к этому времени $92 \pm 1\%$ от исходного уровня. В последующие дни статистически значимого изменения веса не наблюдалось. По внешнему виду и поведению в обычных условиях подопытные крысы не обнаруживали явных отличий от исходного состояния. Вследствие отчетливого понижения работоспособности изолированных сердец у крыс после введения тироксина, эффективно работающие препараты удалось получить только

Таблица 1

Энергетика изолированного сердца крысы в контроле и после введения тироксина

	Контроль	Опыт
Работающее сердце		
(при $Q_{\text{общ}} = 0,92 - 1,17$ кал/г·мин)		
<i>n</i>	30	5
V_c , мл/г·мин	$14,4 \pm 0,5$	$14,4 \pm 0,4$
P_{O_2A} , мм рт. ст.	626 ± 6	615 ± 12
P_{O_2V} , мм рт. ст.	158 ± 15	135 ± 19
$M\dot{V}O_2$, мкл O_2 /г·мин	212 ± 3	216 ± 9
$Q_{\text{общ}}$, кал/г·мин	$1,02 \pm 0,01$	$1,04 \pm 0,04$
V_m , мл/г·мин	$32,0 \pm 1,6$	$20,0 \pm 1,7$
$\bar{P} - P_d$, мм рт. ст.	$73,5 \pm 1,8$	$74,5 \pm 5,7$
A , г·м/г·мин	$32,2 \pm 1,8$	$19,9 \pm 0,8$
Q_A , кал/г·мин	$0,075 \pm 0,004$	$0,047 \pm 0,002$
к.п.д., %	$7,23 \pm 0,35$	$4,50 \pm 0,14$
v_c , сокращения/сек	$3,76 \pm 0,11$	$3,60 \pm 0,63$
$V_{уд}$, мкл/г·сокращение	145 ± 8	100 ± 13
Остановленное сердце		
<i>n</i>	8	14
V_c , мл/г·мин	$15,6 \pm 1,7$	$16,8 \pm 0,6$
P_{O_2A} , мм рт. ст.	636 ± 11	634 ± 5
P_{O_2V} , мм рт. ст.	476 ± 15	495 ± 9
$M\dot{V}O_2$, мкл O_2 /г·мин	$74,5 \pm 2,7$	$73,7 \pm 3,1$
$Q_{\text{общ}}$, кал/г·мин	$0,358 \pm 0,013$	$0,354 \pm 0,015$
<i>t</i> после остановки, мин.	$2,2 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2$

Примечание. *n* — число опытов, V_c — коронарный проток, P_{O_2A} и P_{O_2V} — напряжение кислорода в перфузате, притекающем к сердцу и оттекающем из коронарных сосудов соответственно, $M\dot{V}O_2$ — потребление кислорода сердцем, Q_A — тепловой эквивалент внешней механической работы сердца, v_c — частота сердцебиений, $V_{уд}$ — ударный объем, *t* — время. Прочие обозначения см. в тексте. Параметры, статистически значимо отличающиеся от контрольных, выделены жирным шрифтом.

у пяти животных из семнадцати. В качестве контроля были использованы 52 препарата изолированных сердец интактных животных. Потребление кислорода покоящимися препаратами изолированных сердец определено на 14 препаратах изолированного сердца крыс, получавших тироксин, и на 8 препаратах интактных животных.

Результаты опытов. Основные результаты опытов сведены в табл. 1. Как видно из таблицы, при одинаковом общем расходе энергии сердцем на 1 г веса ($Q_{\text{общ}}$) работа, выполняемая изолированными сердцами животных, получавших тироксин, оказывается значительно меньше. Соответственно оказывается пониженным и к.п.д. Если у интактных животных он в среднем составляет 7,23 %, то у животных, получавших тироксин, к.п.д. изолированного сердца в среднем равен 4,5 %. Особенно важно подчеркнуть, что в покое, без сокращений, изолированные сердца как интакт-

ных животных, так и животных, получавших тироксин не различаются по величине потребления кислорода и, следовательно, по общему расходу энергии ($Q_{\text{общ}}$ для покоящихся сердец).

На рис. 1 приведены результаты регрессионного анализа всех измерений, полученных на работающем сердце. Видно, что регрессия внешней

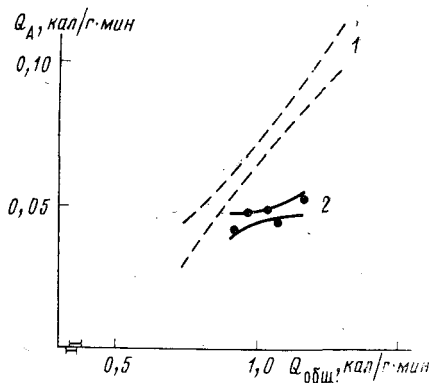


Рис. 1. Зависимость внешней механической работы левого желудочка изолированного сердца крысы (Q_A) от общего расхода энергии сердцем ($Q_{\text{общ}}$) в контроле (1) и в опытах с введением тироксина (2). Кривыми линиями изображены границы 80%-х доверительных зон регрессии, крестиками — индивидуальные значения в опытах с тироксином, горизонтальными отрезками возле оси абсцисс 80%-е доверительные интервалы средних значений $Q_{\text{общ}}$ для остановленного сердца

механической работы сердца по общему расходу энергии смещена относительно контрольной линии регрессии вниз и вправо ($P < 0,01$). Регрессионный анализ, таким образом, подтверждает факт понижения к.п.д. изолированных сердец животных, которые получали тироксин. Он показывает также, что снижение к.п.д. механической работы сердца под влиянием тироксина имеет специфический характер, а не обусловлено просто уменьшением величины работы.

Поскольку расход энергии оставленным сердцем в контроле и в опытах одинаков, линии регрессии при увеличении работы сердца должны расходиться под углом друг к другу. Таким образом, по мере увеличения механической работы сердца различия между к.п.д. изолированных сердец от контрольных и подопытных животных должны увеличиваться и проявляться в эксперименте более четко.

На основании изложенных результатов можно сказать, что тироксин оказывает специфическое действие на энергетику сокращений миокарда. Это действие состоит в понижении к.п.д. механической работы, вследствие чего при одной и той же величине работы затраты энергии возрастают и теплопродукция миокарда увеличивается. Это позволяет предполагать, что повышенное выделение гормонов щитовидной железы в кровь при адаптации организма к холоду является одним из механизмов регуляции энергетики мышечных сокращений в сторону повышенного освобождения тепла.

Особую проблему составляет выяснение механизма такого действия. Понижение к.п.д. скелетных мышц после адаптации к холоду можно попытаться объяснить частичным разобщением окисления и фосфорилирования в мышцах (⁴). Однако в опытах с изолированным сердцем обращает на себя внимание тот факт, что расходы энергии покоящимися изолированными сердцами как от контрольных животных, так и от животных, получавших тироксин, практически одинаковы. Аналогичный факт отмечался в наших предыдущих исследованиях на контрольных и адаптированных к холоду животных (¹, ²). В отсутствие мышечных сокращений энергия потребляется мышцей для процесса химического синтеза и поддержания ионных градиентов. Это большой расход энергии. В наших опытах он составлял 35% от среднего расхода энергии работающим сердцем в контроле и равнялся 0,358 кал/г·мин в среднем. Понятно, что в случае достаточно выраженного эффекта разобщения окисления и фосфорилирования повышенный расход энергии в изолированных сердцах животных, получавших тироксин, должен был бы проявиться и при отсутствии сокращений. Как показали наши дополнительные опыты с 2,4-динитрофенолом, типичным «разобщителем» окисления и фосфорилирования, это вещество,

прибавляемое к перфузату, не только резко снизило к.п.д. механической работы изолированного сердца интактной крысы (до $3,0 \pm 0,3\%$; данные 3 опытов, $P < 0,001$), но и отчетливо повысило расход энергии остановленным сердцем (до $0,580 \pm 0,057$ кал/г·мин в среднем; данные 5 опытов, $P < 0,001$). Следовательно, можно предположить, что механизм действия тироксина на к.п.д. миокарда состоит по крайней мере не только в разобщении окисления и фосфорилирования. Имеются основания предполагать, что при этом возможно также уменьшение эффективности механо-химического сопряжения при работе мышцы, поскольку увеличение общего расхода энергии по сравнению с контрольным уровнем проявляется только при механической работе сердца. Такое предположение согласуется с некоторыми литературными данными (^{8, 9}).

Институт физиологии им. И. П. Павлова
Академии наук СССР
Ленинград

Поступило
25 VI 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Ю. С. Алехин, Физиол. журн. СССР, т. 61, 749 (1975). ² Ю. С. Алехин, К. П. Иванов, ДАН, т. 214, 1225 (1974). ³ К. П. Иванов, Мышечная система и химическая терморегуляция, М.—Л., «Наука», 1965. ⁴ К. П. Иванов, Биоэнергетика и температурный гомеостазис, Л., «Наука», 1972. ⁵ К. П. Иванов, Е. Я. Ткаченко, М. А. Якименко, Физиол. журн. СССР, т. 56, 1438 (1970). ⁶ Е. Я. Ткаченко, К. П. Иванов, Физиол. журн. СССР, т. 57, 111 (1971). ⁷ L. Janský, Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc., v. 48, 85 (1973). ⁸ P. E. Pool, C. L. Skelton et al., J. Clin. Invest., v. 47, 80a (1968). ⁹ C. L. Skelton, P. E. Pool et al., J. Clin. Invest., v. 50, 463 (1971).